

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/009544 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 207/16,
401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 451/04, A61K 31/4025,
31/4155, 31/439, 31/454, 31/4545, 31/5377, 31/541, A61P
3/10, 43/00, C07D 409/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009179

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 18 日 (18.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-213654 2002 年 7 月 23 日 (23.07.2002) JP
特願2002-264450 2002 年 9 月 10 日 (10.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋
本町二丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 早川 昌彦
(HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県
つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki
(JP). 根来 賢二 (NEGORO, Kenji) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式
会社内 Ibaraki (JP). 宮本 聡 (MIYAMOTO, Satoshi)
[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘
2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 貴之
(SUZUKI, Takayuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つく
ば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

丸山 龍也 (MARUYAMA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会
社内 Ibaraki (JP). 中野 亮介 (NAKANO, Ryosuke) [JP/JP];
〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製
薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-
8612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製
薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

WO 2004/009544 A1

(54) Title: 2-CYANO-4-FLUOROPYRROLIDINE DERIVATIVE OR ITS SALT

(54) 発明の名称: 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩

(57) Abstract: It is intended to provide a compound having an excellent effect of inhibiting dipeptidylpeptidase IV, and an excellent remedy for insulin-dependent diabetes (type 1 diabetes), in particular, insulin-independent diabetes (type 2 diabetes), insulin resistance disease and obesity based on the above effect.

(57) 要約: 優れたジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害作用を有する化合物、及び当該作用に基づく優れたインスリン依存性糖尿病 (1 型糖尿病)、特にインスリン非依存性糖尿病 (2 型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の治療剤の提供。

明 細 書

2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、殊にジペプチジルペプチダーゼ IV（以下、「DPP-IV」という。）阻害剤として有用な、新規な 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩、及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

DPP-IV は、N 末端から 2 番目にプロリン、ヒドロキシプロリン又はアラニンを含む配列（H-Xaa-Pro、H-Xaa-Hyp、又は H-Xaa-Ala [Xaa は任意のアミノ酸を示す]）を認識し切断するセリンプロテアーゼである。DPP-IV の生体内での分布は広範囲にわたり、腎臓、肝臓、唾液腺などの組織のほか、血清、尿、唾液のような体液中にも存在することが知られている。その生理的役割は完全には解明されていないが、様々な生理活性ペプチドを切断することで生体機能の調節に関与していると考えられている（非特許文献 1）。なかでも特に、食事後の血糖上昇抑制に関与するインクレチンと呼ばれるホルモンの活性を制御することが注目されている。

インクレチンは経口により栄養物が摂取された後に腸管から分泌され、膵 β 細胞に作用しインスリン分泌を増強させることで血糖を調節するホルモンである。2 型糖尿病患者ではインクレチン作用が減弱していることが知られており（非特許文献 2）、この作用減弱が糖尿病の発症要因の一つと考えられている。このことから、インクレチン作用を増強させることで糖尿病患者の食後高血糖

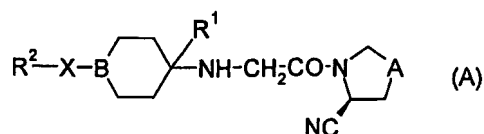
を改善し得るのではないかと考えられている。

現在、生体内で最も強力なインクレチン作用を示す化合物として、グルカゴン様ペプチド（以下、「GLP-1」という。）が知られている。この GLP-1 は血中に分泌された後、速やかに不活性化されるが、この不活性化は主に DPP-IV による切断によるものであることが知られている（非特許文献 3）。また、DPP-IV により切断された不活性型 GLP-1 は GLP-1 受容体に結合し、活性型 GLP-1 の結合を阻害するため、さらに GLP-1 のインクレチン作用が減弱すると考えられている（非特許文献 4）。

これらのことから、DPP-IV 阻害薬により活性型 GLP-1 の不活性化を防ぐことで、インクレチン作用を増強させることができ、結果として糖尿病患者などでみられる食後高血糖を是正することができると考えられる。また、インクレチンは生体の糖濃度依存的なインスリン分泌を増強させることから、DPP-IV 阻害薬は既存のインスリン分泌薬にみられる低血糖などの副作用がない安全な治療薬となることが期待される。

一方、DPP-IV 阻害活性を有する化合物として、いくつかの 2-シアノピロリジン誘導体が知られている（特許文献 1～7）。

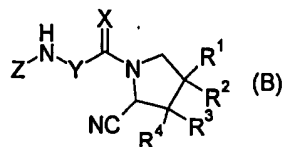
この中でも特に国際公開第 WO 02/30890 号パンフレット（特許文献 5）には、一般式（A）で示される化合物が開示され、糖尿病の予防・治療、損なわれた耐糖能によって誘発若しくは増悪されるその他の疾患、高インスリン血症、糖尿病合併症の予防・治療における効果が期待される旨が記載されている。



（式中の記号は、該公報参照）

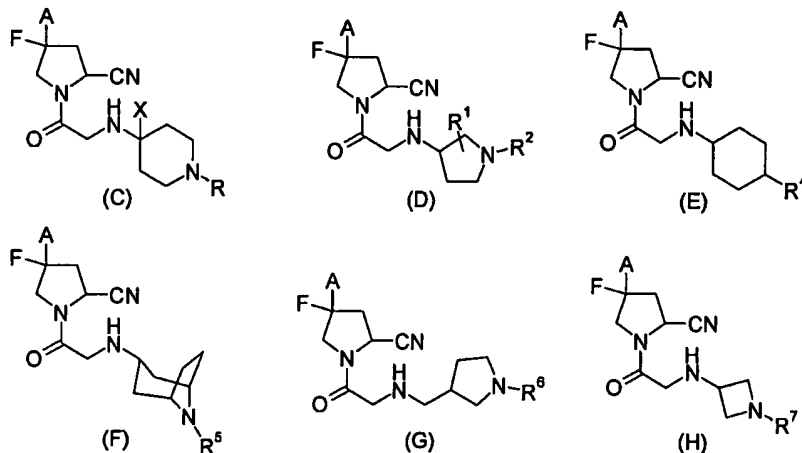
また、同 WO 02/38541 号パンフレット（特許文献 6）には、一般式（B）で

示される化合物が開示され、Zucker Fatty ラットの経口糖負荷試験において有意に血糖値の上昇を抑制することが記載されている。



(式中の記号は、該公報参照)

また、同 WO 03/002553 号パンフレット (特許文献 7) には、一般式 (C)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H) で示される化合物が開示され、糖尿病、肥満等の疾患の治療に有用であることが記載されている。



(式中の記号は、該公報参照)

このような状況下、さらに優れた DPP-IV 阻害作用を有する薬剤の開発が切望されている。

【非特許文献 1】Mentlein R. 著、「レギュレイトリー・ペプチド」(Regulatory Peptide)、1999 年、第 85 巻、p. 9-24

【非特許文献 2】Nauck M. A. 著、「ダイアベトロジー」(Diabetologia)、1986 年、第 29 巻、p. 46-52

【非特許文献 3】Drucker D. J. 著、「ダイアベーツ」(Diabetes)、1998 年、第

47 巻、p. 159-169

【非特許文献 4】Knudsen L. B. 著、「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー」(European Journal of Pharmacology)、1996 年、第 318 巻、p. 429-435

【特許文献 1】国際公開第 WO 98/19998 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 WO 01/96295 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 WO 00/34241 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 WO 01/55105 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 WO 02/30890 号パンフレット

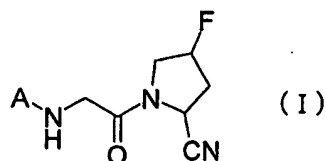
【特許文献 6】国際公開第 WO 02/38541 号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第 WO 03/002553 号パンフレット

発明の開示

本発明者らは、インスリン依存性糖尿病 (1 型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病 (2 型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患、及び肥満に対する有効性が期待できる DPP-IV 阻害作用を有する化合物についてさらに鋭意研究したところ、本発明の新規な 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩が DPP-IV に対して優れた阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明によれば、DPP-IV 阻害薬として有用な、下記一般式 (I) で示される 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩が提供される。



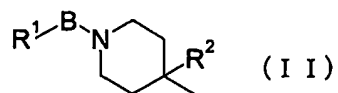
〔式中の記号は以下の意味を示す。〕

A: ピペリジン-4-イル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-3-イル、テトラヒドロ

-2H-ピラン-4-イル、ピラゾリジン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、若しくはテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル。なお、これらの基はそれぞれ置換されていてもよい。

但し、プロパン-2-スルホニル、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル、フェニルメタンスルホニル、2-ナフタレン-1-イルエタンスルホニル、7,7-ジメチル-6-オキソノルボルナン-1-イルメタンスルホニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-ニトロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-シアノ-3,5-ジフルオロフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、及びベンジルからなる群より選択される基で置換されているピペリジン-4-イル；プロパン-2-スルホニル、3-シアノピリジン-6-イル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、及び4-フルオロベンジルからなる群より選択される基で置換されているピロリジン-3-イル；及び、エトキシカルボニルで置換されている8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルを除く。]

なお、上記一般式 (I) における A として、好ましくは、それぞれ置換されていてもよいピペリジン-4-イル、若しくは8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルであり；特に一般式 (I I) で示される基が好ましい。



[式中の記号は以下の意味を示す。

B：カルボニル、スルホニル、若しくは単結合。

R¹：それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、アリール若しくは芳香族ヘテロ環。

R²：-OH 及び-O-低級アルキルからなる群より選択される1つの基で置換されていてもよい低級アルキル、又は-H。]

また、上記一般式 (I I) における B として、好ましくは、カルボニル若しくはスルホニルである。

また、上記一般式 (I I) における R^1 として、好ましくは、置換されていてもよい低級アルキルであり；さらに好ましくは、-OH 及びフルオロからなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキルであり；特に好ましくは、-OH 及びフルオロからなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよいメチル若しくはエチルであり、最も好ましくは、-OH でそれぞれ置換されていてもよいメチル若しくはエチルである。

また、上記一般式 (I I) における R^2 として、好ましくは、-OH で置換されていてもよい低級アルキルであり；さらに好ましくは、-OH でそれぞれ置換されていてもよいメチル若しくはエチルであり；特に好ましくは、メチル、エチル若しくはヒドロキシメチルであり；最も好ましくは、メチルである。

なお、本発明の 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体は、2-シアノ-4-フルオロピロリジンの 1 位にアミノメチレンカルボニルを介して置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環が置換している点に化学構造上の特徴を有し、DPP-IV 阻害作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましくは、A がそれぞれ置換されていてもよいピペリジン-4-イル、若しくは 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルである化合物であり；

さらに好ましくは、A が上記一般式 (I I) で示される基である化合物であり；特に好ましくは、A が上記一般式 (I I) で示される基であり、B がカルボニル若しくはスルホニルであり、 R^1 が置換されていてもよい低級アルキルであり、 R^2 がメチル、エチル若しくはヒドロキシメチルである化合物であり；

最も好ましくは、A が上記一般式 (I I) で示される基であり、B がカルボニル若しくはスルホニルであり、 R^1 が -OH 及びフルオロからなる群より選択される

基でそれぞれ置換されていてもよいメチル若しくはエチルであり、 R^2 がメチルである化合物である。

これらの化合物のうち、特に

4フルオロ-1-([1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、
4フルオロ-1-([4-メチル-1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、
4フルオロ-1-([(1-グリコロイルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、
4フルオロ-1-([(1-グリコロイル-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、
4フルオロ-1-([1-フルオロアセチル-4-メチルピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、
4フルオロ-1-([(1-ホルミルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、
4フルオロ-1-([(1-ホルミル-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、若しくは、
4フルオロ-1-([1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、又はその製薬学的に許容される塩が好ましく、その中でも特に、
4フルオロ-1-([4-メチル-1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、若しくは、
4フルオロ-1-([(1-グリコロイル-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、又はその製薬学的に許容される塩が好ましい。

また、一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい別の態様としては、A

が上記一般式 (I I) で示される基であり、かつ B がカルボニルである化合物を挙げることができる。

また、本発明によれば、上記いずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物；特に、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、若しくは肥満の治療剤及び／若しくは予防剤である、上記いずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物；DPP-IV 阻害剤である、上記いずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物が提供される。

本発明化合物をさらに説明すると以下の通りである。

本明細書中、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} の直鎖又は分枝状のアルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、さらに好ましくはメチル、エチルである。

「アリール」とは、炭素原子からなる C_{6-14} の単環乃至三環の芳香環の1価基を意味し、具体的には例えば、フェニル、ナフチルであり、好ましくはフェニルである。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される1種以上のヘテロ原子を有する単環乃至三環の芳香環の1価基を意味し、具体的には例えば、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、キナゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル等が挙げられ、好ましく

はピリジルである。

Aにおける、置換が許容された「ピペリジン-4-イル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、ピラゾリジン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、若しくはテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル」において許容される置換基としては、これらの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、1つ以上、好ましくは1つ乃至4つの置換基を有していてもよい。また、一般式(I)でAと結合するNH基と直接結合するAの炭素原子を含め、環上の炭素原子又は窒素原子上に置換基を有していてもよい。なお、環上の硫黄原子は酸化されていてもよい。

炭素原子上の置換基としては、置換基群X；-OH；-O-置換基群X；ハロゲン；-CO-置換基群X；-COO-置換基群X；-SO₂-置換基群X；-CONRR'；を挙げることができる。好ましくは、-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリールを挙げることができ、好ましくは-OH及びフルオロからなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキルである。

ここで、R及びR'は、同一又は異なって、-OHで置換されていてもよい低級アルキル又は-Hを示す(以下同様)。また、「置換基群X」とは、-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、非芳香族ヘテロ環若しくは芳香族ヘテロ環を示す(以下同様)。

一方、窒素原子上の置換基としては、置換基群X；-CO-置換基群X；-COO-置換基群X；-SO₂-置換基群X；-CONRR'；を挙げることができる。好ましくは、-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群

より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくは芳香族ヘテロ環；-SO₂-低級アルキル(-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい)、-SO₂-アリール(-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい)を挙げることができる。

ここで、「低級アルケニル」とは、C₂₋₆のアルケニルを意味し、具体的には例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルが挙げられる。

「低級アルキニル」とは、C₂₋₆のアルキニルを意味し、具体的には例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルが挙げられる。

「シクロアルキル」とは、C₃₋₁₄の炭素環の1価基を意味し、架橋環も含まれる。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、アダマンチル、ボルニル、ノルボルニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.3.1]ノニルが挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルキル」が部分的に不飽和であるC₃₋₁₄の炭素環を意味し、具体的には例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモであり、特に好ましくはフルオロである。

また、本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっ

ては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明には後記実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、一般式（I）で示される誘導体及びその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

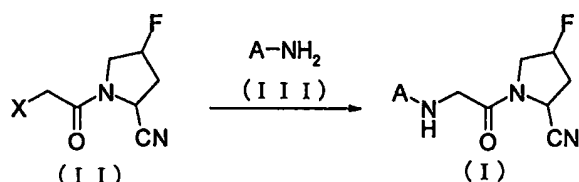
また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式（I）に変換される化合物、又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161（1985）に記載されている基や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163～198 ページに記載されている基が挙げられる。

（製造法）

本発明化合物及びそれらの製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカル

ボキシシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下に、代表的な製造法を示す。



(式中、A は上述の定義を、X はハロゲン、スルホニルオキシ基等の脱離基を意味する)

本反応は化合物 (I I) に対する、一般式 A-NH₂ で表されるアミン (I I I) のアルキル化反応により本発明化合物 (I) を製造する方法である。本反応は無溶媒あるいは溶媒を用いて反応を行うことができ、用いる溶媒としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、アセトンのようなケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグリムのようなエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。

本反応においては、塩基の添加が反応の円滑な進行に有用である。塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンのような有機アミン等が挙げられる。

さらに、本発明化合物中に含まれるいくつかの化合物は、以上のようにして得られた化合物（I）から公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は公知の方法による造塩処理を施しその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。また、光学活性な化合物は、適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、DPP-IV 阻害作用を有する。即ち、膵β細胞に作用しインスリン分泌を増強させることで血糖を調節するホルモン、特に GLP-1 の分解を阻害する作用を有する。

従って、本発明化合物はこれらの作用に基づき、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、特にインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満等の治療及び／又は予防に有用である。

本発明化合物の優れた DPP-IV 阻害作用は、以下に示す試験方法により確認された。

（1）DPP-IV 阻害作用測定試験

DPP-IV 活性測定の手順は、以下の通りである。反応は、96 ウェルプレートを用いて行った。25 mM Tris-HCl、140 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化カリウム、

1% ウシ血清アルブミン、0.01 mM Gly-Pro-AMC (BACHEM) からなる水溶液に種々の濃度の被験化合物を加えた反応液 (95 μ l/ウェル) に対し、健常成人ボランティアより採取した血漿を 5 μ l 加え室温で 20 分間インキュベーションした。反応後、各ウェルの蛍光強度 (Excitation 355 nm / Emission 460 nm) を測定 (ARVO、PerkinElmer) した。測定結果は、同一条件の 3 ウェルの値を平均して算出した。

溶媒添加群に対する阻害率を算出し、ロジスティック解析により IC₅₀ 値を求めた。その結果を表 1 に示す。

(表 1)

被験化合物	IC ₅₀ / nM	被験化合物	IC ₅₀ / nM
実施例 1	4.2	実施例 28	5.1
実施例 14	7.2	実施例 34	8.2
実施例 19	4.2	実施例 36	7.5
実施例 21	6.0	実施例 41	5.9

上記に示すように、本発明化合物は DPP-IV 阻害作用を示した。

(2) マウスにおける DPP-IV 阻害作用持続評価試験

各群 5 例の雄性 ICR マウス (日本 SLC) に対し、蒸留水に溶解した被験化合物を 10 mg/kg の用量で経口投与し、対照群には蒸留水のみを経口投与した。化合物投与後 0.5、6 及び 12 時間後に眼窩静脈叢より採血をした。採取した血液は直ちに遠心分離を行い、血漿を分取し、血漿中 DPP-IV 活性を測定した。

血漿中 DPP-IV 活性測定の手順は、以下の通りである。なお反応は、96 ウェルプレートを用いて行った。25 mM Tris-HCl、140 mM 塩化ナトリウム、10 mM 塩化カリウム、1% ウシ血清アルブミン、0.01 mM Gly-Pro-AMC (BACHEM) からなる水溶液 (95 μ l/ウェル) に採取した血漿 5 μ l 加え室温で 20 分間インキュベーションし、蛍光強度 (Excitation 355 nm / Emission 460 nm) を測定 (ARVO、PerkinElmer) した。

対照群より採取した血漿を加えたウェルの蛍光強度を 100%として被験化合

物投与マウスの血漿中における DPP-IV 活性を算出し、対照群との活性の差を被験化合物による阻害率とした。その結果を表 2 に示す。

(3) ラットにおける DPP-IV 阻害作用持続評価試験

各群 5 例の雄性 SD ラット（日本クレア）に対し、蒸留水に溶解した被験化合物を 10 mg/kg の用量で経口投与し、対照群には蒸留水のみを経口投与した。化合物投与後 0.5, 6 及び 12 時間後に尾静脈より採血をした。採取した血液は直ちに遠心分離を行い、血漿を分取し、(2) に示したマウスにおける DPP-IV 阻害作用持続評価試験と同様の手法を用いて、血漿中 DPP-IV 活性を測定した。

対照群より採取した血漿を加えたウェルの蛍光強度を 100%として被験化合物投与ラットの血漿中における DPP-IV 活性を算出し、対照群との活性の差を被験化合物による阻害率とした。その結果を表 3 に示す。

(表 2) マウスにおける DPP-IV 阻害作用持続評価試験

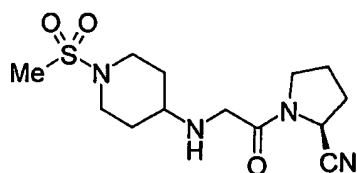
被験化合物	投与後 6h 後の 阻害率 / %	投与後 12h 後の 阻害率 / %
実施例 1	74	59
実施例 14	66	65
実施例 19	72	61
実施例 21	78	71
実施例 34	85	79
実施例 36	81	78
実施例 41	83	78

(表 3) ラットにおける DPP-IV 阻害作用持続評価試験

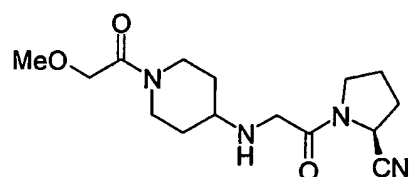
被験化合物	投与後 6h 後の 阻害率 / %	投与後 12h 後の 阻害率 / %
実施例 14	92	87
実施例 34	96	94
実施例 36	92	86
実施例 41	93	89
比較化合物 1	65	38
比較化合物 2	77	55
比較化合物 3	80	45

表中、比較化合物 1 とは、上記特許文献 5 記載の実施例 4 - 9 の化合物であり、比較化合物 2 とは、上記特許文献 5 記載の実施例 4 - 17 の化合物であり、比較化合物 3 とは、上記特許文献 7 記載の実施例 33 の化合物である。比較化合物 1 ~ 3 の構造を以下に示す。

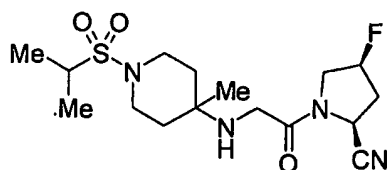
比較化合物 1



比較化合物 2



比較化合物 3



上記表 2 及び表 3 に示すように、本発明化合物は良好な経口活性を有し、その活性は比較化合物と比べて、投与後 6 時間及び 12 時間後でも十分な持続性を有することが示された。

本発明化合物や、それらの製薬学的に許容される塩の 1 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注

射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500 mg、非経口で0.01～100 mgが好ましく、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明化合物の経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つ以上の活性化化合物が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化剤又は溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性化合物のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤と

しては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (商品名) 等がある。

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

参考例 1

クロロアセチルクロリド 0.73 ml のクロロホルム 14 ml の溶液に氷冷下、特許記載の方法 (国際公開第 WO02/38541 号パンフレット) と同様の方法で合成した (2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド 一塩酸塩 1.4 g および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 3.0 ml のクロロホルム 10 ml の懸濁液を滴下し、反応混合物を氷冷下 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣のクロロホルム 14 ml 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 2.4 ml を滴下して加えた。反応混合物を室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に 0.1 M 塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除き、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム〜ク

クロロホルム：メタノール=30：1)にて精製することにより、0.84 gの(2S,4S)-1-(クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリルを得た。

NMR:2.33-2.67(2H,m),3.60-4.05(2H,m),4.35-4.55(2H,m),4.95-5.05,5.30-5.60(2H,m).

参考例1と同様に、表4に示す参考例2～4を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例5

J. Med. Chem. (1991), 34, 656-663, J. Heterocycl. Chem. (1982), 19, 485-488に記載の方法に準拠し合成した、tert-ブチル exo-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルカルバマート 塩酸塩 790 mgの塩化メチレン 10 ml及びN,N-ジメチルホルムアミド 5 mlの懸濁液に、トリエチルアミン 1.3 gおよびメタンスルホニルクロリド 1.05 gを加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=7：3)により精製し、ジエチルエーテル-ヘキサンにて結晶化することにより、600 mgのtert-ブチル exo-8-(メタンスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルカルバマートを無色固体として得た。

参考例5と同様に、表4に示す参考例6～16を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例17

無水酢酸 4.7 mlとギ酸 1.9 mlの混合溶液にtert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート 2.0 gのクロロホルム溶液を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に水を加えEtOAcにて抽出し、有機層を1M塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー（展開溶媒；クロロホルム：MeOH=50：1）にて精製することにより *tert*-ブチル [1-(ホルミルピペリジン-4-イル)カルバマート 1.7 g を得た。

参考例 17 と同様に、表 4 に示す参考例 18 を、対応する原料を使用して製造した。

参考例 19

tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート 3.0 g の塩化メチレン 60 ml 溶液に、トリエチルアミン 2.5 ml、HOBt 2.4 g、ヒドロキシ酢酸 1.3 g および WSCD 塩酸塩 3.5 g を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に 1M 塩酸水溶液を加え EtOAc で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：MeOH=50：1）にて精製することにより *tert*-ブチル [1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバマート 2.8 g を得た。

参考例 19 と同様に、表 4 に示す参考例 20～24 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 25

トリホスゲン 418 mg の塩化メチレン 10 ml 溶液に氷冷下、*tert*-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート 塩酸塩 1.0 g およびトリエチルアミン 0.6 ml の塩化メチレン 15 ml 懸濁液を加えた。反応混合物を氷冷下 2 時間攪拌した後、ピペリジン 358 mg およびトリエチルアミン 0.6 ml の塩化メチレン 5 ml 溶液を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に 10%クエン酸水溶液を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエーテルにて洗浄することにより *tert*-ブチル [1-(ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバマート 440 mg を得た。

参考例 25 と同様に、表 4 に示す参考例 26 及び 27 を、それぞれ対応する

原料を使用して製造した。

参考例 28

tert-ブチル [1-(チオモルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバマート 1.0 g の塩化メチレン 10 ml に氷冷下、m-クロロ過安息香酸 2.0 g を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、18 時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルにて洗浄することにより tert-ブチル [1-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル]カルバマート 607 mg を得た。

参考例 29

tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート 500 mg 及びフルオロ酢酸エチル 345 mg のトリフルオロエタノール 1 ml 溶液を 8 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に 1M 塩酸水溶液を加え、EtOAc で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム〜クロロホルム：メタノール=30：1）にて精製することにより tert-ブチル [1-(フルオロアセチル)ピペリジン-4-イル]カルバマート 345 mg を得た。

参考例 29 と同様に、表 4 に示す参考例 30 を対応する原料を使用して製造した。

参考例 31

参考例 5 の化合物 500 mg の EtOAc 15 ml の溶液に 4M 塩化水素の EtOAc 溶液 15 ml を加え、室温で 9 時間攪拌した。生じた固体を濾取することにより、400 mg の exo-8-(メタンスルホニル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミン 塩酸塩

を無色固体として得た。

参考例 3 1 と同様に、表 4 に示す参考例 3 2 ～ 4 9 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 5 0

参考例 2 2 の化合物 1.4 g の MeOH 30 ml の溶液に 10%パラジウム担持炭素 300 mg を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより、400 mg の 2-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキシエタノールを無色固体として得た。

参考例 5 0 と同様に、表 4 に示す参考例 5 1 ～ 5 5 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

参考例 5 6

参考例 4 2 の化合物 2.2 g に 6M 塩酸水溶液 20 ml を加え、24 時間還流した。反応液を濃縮し、残渣にトルエン及び MeOH を加え再び濃縮した。得られた残渣を MeOH-ジエチルエーテルで結晶化後、濾取することにより 1.22 g の[4-アミノ-1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]メタノールを得た。

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Rf：参考例番号、

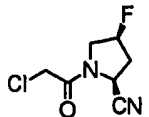
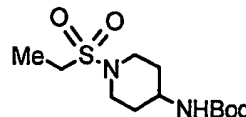
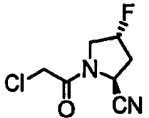
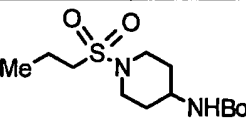
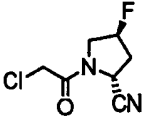
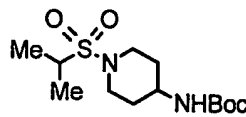
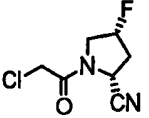
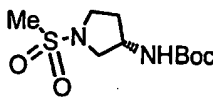
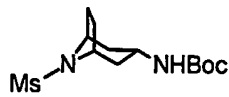
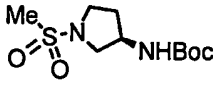
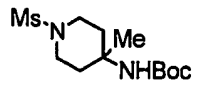
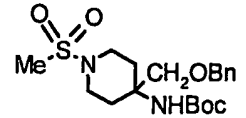
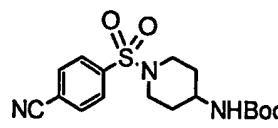
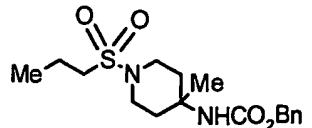
Salt：塩（HCl：塩酸塩、fum：フマル酸塩、無記載：フリー体）、

Strucutre：構造式、

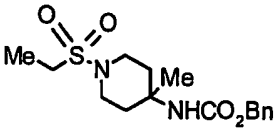
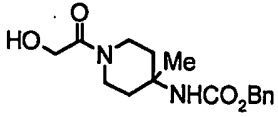
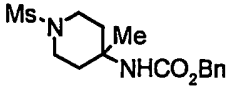
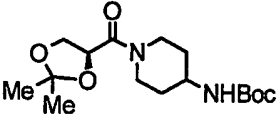
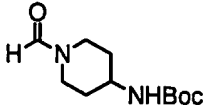
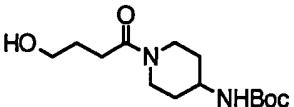
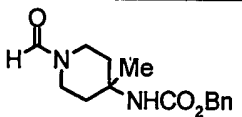
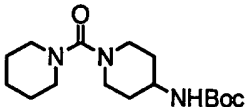
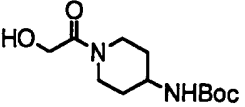
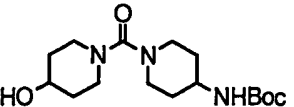
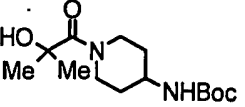
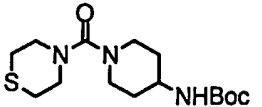
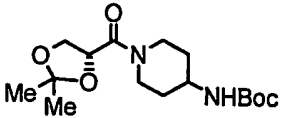
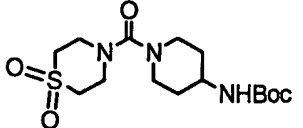
Data：物理化学的データ（NMR：(CH₃)₄Si を内部標準とし、DMSO-d₆ を測定溶媒とした、¹H-NMR におけるピークの δ [ppm]、FAB-MS：FAB 質量分析値、m.p.：融点）、

Me：メチル、Boc：t-ブチルオキシカルボニル、Ms：メタンスルホニル、Bn：ベンジル。

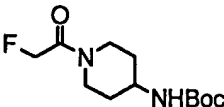
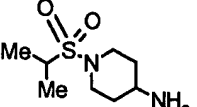
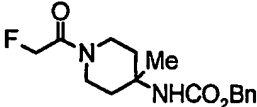
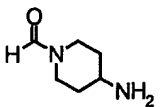
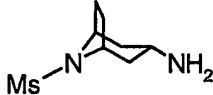
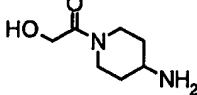
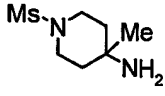
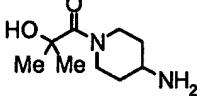
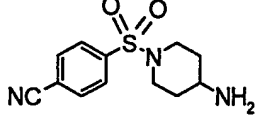
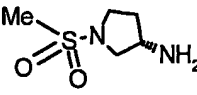
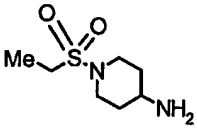
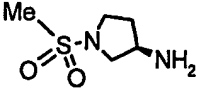
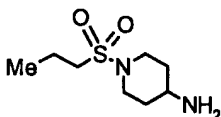
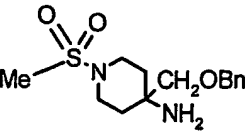
(表 4)

Rf (Salt)	Structure (Data)	Rf (Salt)	Structure (Data)
1	 (FAB-MS:191.)	8	 (FAB-MS:293.)
2	 (FAB-MS:191.)	9	 (FAB-MS:307.)
3	 (FAB-MS:191.)	10	 (FAB-MS:307.)
4	 (FAB-MS:191.)	11	 (FAB-MS:265.)
5	 (FAB-MS:305.)	12	 (FAB-MS:265.)
6	 (FAB-MS:293.)	13	 (FAB-MS:399.)
7	 (FAB-MS:366.)	14	 (FAB-MS:355.)

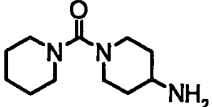
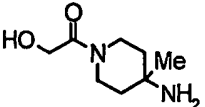
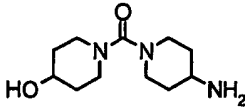
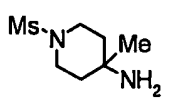
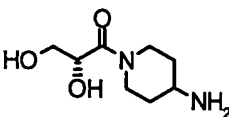
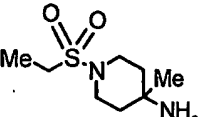
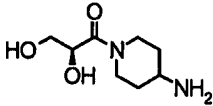
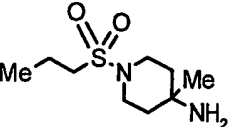
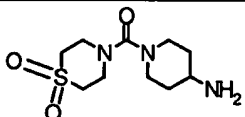
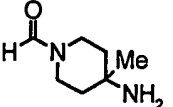
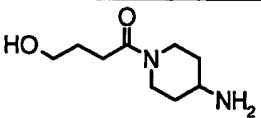
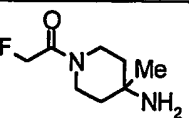
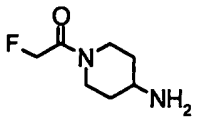
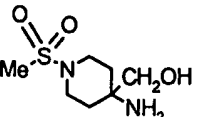
(表 4 続き)

Rf (Salt)	Structure (Data)	Rf (Salt)	Structure (Data)
15	 (FAB-MS:341.)	22	 (FAB-MS:307.)
16	 (FAB-MS:327.)	23	 (FAB-MS:329.)
17	 (FAB-MS:229.)	24	 (FAB-MS:287.)
18	 (FAB-MS:277.)	25	 (FAB-MS:312.)
19	 (FAB-MS:259.)	26	 (FAB-MS:328.)
20	 (FAB-MS:287.)	27	 (FAB-MS:330.)
21	 (FAB-MS:329.)	28	 (FAB-MS:362.)

(表 4 続き)

Rf (Salt)	Structure (Data)	Rf (Salt)	Structure (Data)
29	 (FAB-MS:261.)	36 (HCl)	 (FAB-MS:207.)
30	 (FAB-MS:309.)	37 (HCl)	 (FAB-MS:129.)
31 (HCl)	 (FAB-MS:205.)	38 (HCl)	 (FAB-MS:159.)
32 (HCl)	 (FAB-MS:193.)	39 (HCl)	 (FAB-MS:187.)
33 (HCl)	 (FAB-MS:266.)	40 (HCl)	 (FAB-MS:165.)
34 (HCl)	 (FAB-MS:193.)	41 (HCl)	 (FAB-MS:165.)
35 (HCl)	 (FAB-MS:207.)	42 (HCl)	 (FAB-MS:299.)

(表 4 続き)

Rf (Salt)	Structure (Data)	Rf (Salt)	Structure (Data)
43 (HCl)	 (FAB-MS:212.)	50	 (FAB-MS:173.)
44 (HCl)	 (FAB-MS:228.)	51	 (FAB-MS:193.)
45 (HCl)	 (FAB-MS:189.)	52	 (FAB-MS:207.)
46 (HCl)	 (FAB-MS:189.)	53	 (FAB-MS:221.)
47 (HCl)	 (FAB-MS:262.)	54	 (FAB-MS:143.)
48 (HCl)	 (FAB-MS:187.)	55	 (EI-MS:174.)
49 (HCl)	 (FAB-MS:161.)	56 (HCl)	 (FAB-MS:209.)

実施例 1

国際公開第 WO0218380 号パンフレット記載の方法に従って合成した、1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-アミン 一塩酸塩 451 mg と炭酸カリウム 435 mg のアセトニトリル 8 ml の懸濁液に、参考例 1 で得られた(2S,4S)-1-(クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル 200 mg を加え、反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。不溶物を濾過にて除去し、濾液にシリカゲル 1.20 g を加え減圧下濃縮した。得られた担持物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=100：1：0.1-20：1：0.1）により精製することで、無色アモルファス物質を 487 mg 得た。得られた無色アモルファス物質にエタノール 10 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。不溶物を濾取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥した。得られた無色固体 230 mg をテトラヒドロフラン 2 ml とメタノール 4 ml にて溶解し、フマル酸 80 mg を加えた。この溶液を溶媒が約 2 ml になるまで減圧下濃縮し、これにエタノール 5 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥することにより、217 mg の(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル 一フマル酸塩を無色結晶として得た。

実施例 1 と同様に、表 5 及び表 6 に示す実施例 2～47 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

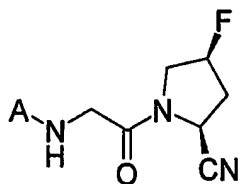
なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Ex：実施例番号、

A：一般式中の置換基、

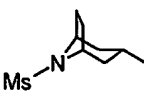
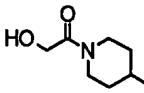
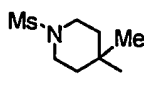
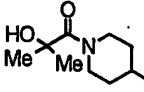
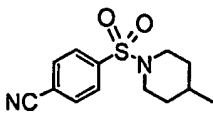
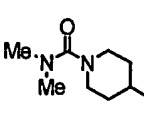
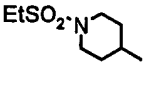
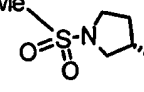
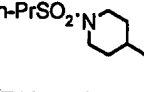
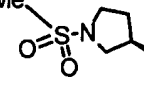
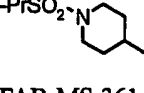
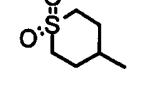
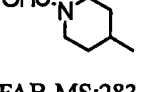
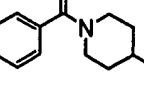
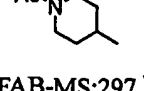
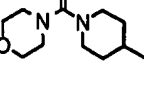
tBu：t-ブチル、Et：エチル、n-Pr：n-プロピル、i-Pr：イソプロピル、Ac：アセチル。

(表 5)

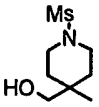
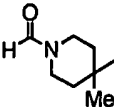
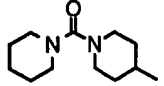
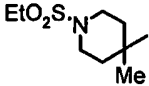
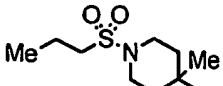
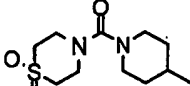
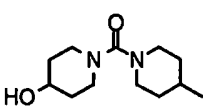
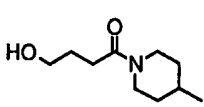
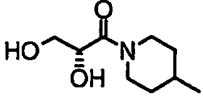
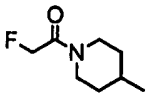
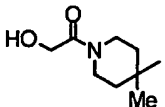
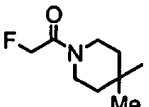
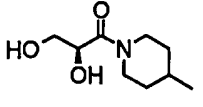


Ex (Salt)	A (Data)	Ex (Salt)	A (Data)
1 (fum)	 (FAB-MS:333.)	7 (fum)	 (FAB-MS:256.)
2 (fum)	 (FAB-MS:228.)	8 (fum)	 (FAB-MS:298.)
3 (fum)	 (FAB-MS:345.)	9 (fum)	 (FAB-MS:362.)
4 (fum)	 (FAB-MS:345.)	10 (fum)	 (FAB-MS:356.)
5 (fum)	 (FAB-MS:363.)	11 (fum)	 (FAB-MS:357.)
6 (fum)	 (FAB-MS:379.)	12 (fum)	 (FAB-MS:371.)

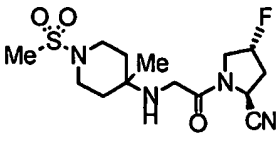
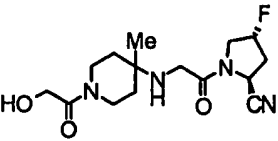
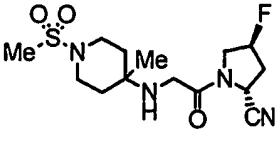
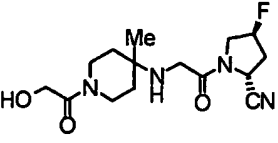
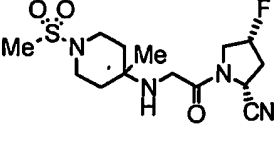
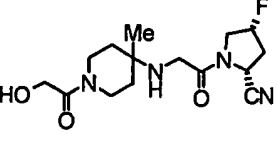
(表 5 続き)

Ex (Salt)	A (Data)	Ex (Salt)	A (Data)
13 (fum)	 (FAB-MS:359.)	21 (fum)	 (FAB-MS:313.)
14 (fum)	 (FAB-MS:347.)	22 (fum)	 (FAB-MS:341.)
15 (fum)	 (FAB-MS:420.)	23 (fum)	 (FAB-MS:326.)
16 (fum)	 (FAB-MS:333.)	24 (fum)	 (FAB-MS:319.)
17 (fum)	 (FAB-MS:361.)	25 (fum)	 (FAB-MS:319.)
18 (fum)	 (FAB-MS:361.)	26 (fum)	 (FAB-MS:304.)
19 (fum)	 (FAB-MS:283.)	27 (fum)	 (FAB-MS:359.)
20 (fum)	 (FAB-MS:297.)	28 (fum)	 (FAB-MS:368.)

(表 5 続き)

Ex (Salt)	A (Data)	Ex (Salt)	A (Data)
29 (fum)	 (FAB-MS:363.)	36 (fum)	 (FAB-MS:297.)
30 (fum)	 (FAB-MS:366.)	37 (fum)	 (FAB-MS:361.)
31 (fum)	 (FAB-MS:375.)	38 (fum)	 (FAB-MS:416.)
32 (fum)	 (FAB-MS:382.)	39 (fum)	 (FAB-MS:341.)
33 (fum)	 (FAB-MS:343.)	40 (fum)	 (FAB-MS:315.)
34 (fum)	 (FAB-MS:327.)	41 (fum)	 (FAB-MS:329.)
35 (fum)	 (FAB-MS:343.)		

(表 6)

Ex (Salt)	Structure (Data)	Ex (Salt)	Structure (Data)
42 (fum)	 (FAB-MS:347.)	45 (fum)	 (FAB-MS:327.)
43 (fum)	 (FAB-MS:347.)	46 (fum)	 (FAB-MS:327.)
44 (fum)	 (FAB-MS:347.)	47 (fum)	 (FAB-MS:327.)

以下、表 7 にいくつかの実施例化合物の NMR データを示す。

(表 7)

Ex (Salt)	Data
1 (fum)	NMR:1.30-1.50(2H,m),1.65-2.05(2H,m),2.20-2.60(2H,m),2.60-3.00(6H,m),3.40-3.85(5H,m),3.85-4.02(1H,m),4.90-5.04,5.30-5.60(2H,m),6.57(2H,s).
2 (fum)	NMR:1.95-2.40(2H,m),3.30-4.30(9H,m),4.40-4.75,5.20-5.60(2H,m),6.55(2H,s).
3 (fum)	NMR:1.30-1.50(2H,m),1.75-1.90(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.25-2.70(3H,m),2.75-2.95(2H,m),3.45-3.60(3H,m),3.60-3.85(2H,m),3.85-4.20(1H,m),4.80-5.38,5.38-5.60(2H,m),6.56(2H,s),7.20-7.37(5H,m).
4 (fum)	NMR:1.00-1.15(3H,m),1.45-1.70(1H,m),1.90-2.10(1H,m),2.25-2.75(3H,m),2.75-2.95(2H,m),3.12-3.25(1H,m),3.25-4.10(6H,m),4.90-5.38,5.38-5.60(2H,m),6.58(2H,s),7.20-7.40(5H,m).
5 (fum)	NMR:1.25-2.05(16H,m),2.20-2.90(5H,m),3.00-4.00(7H,m),4.75-5.38,5.38-5.60(2H,m),6.54(2H,s).
6 (fum)	NMR:0.75-0.90(9H,m),0.90-1.10(2H,m),1.20-1.55(7H,m),1.55-2.10(4H,m),2.10-4.05(10H,m),4.60-5.38,5.38-5.60(2H,m),6.55(4H,s).
7 (fum)	NMR:1.20-1.45(2H,m),1.70-1.90(2H,m),2.30-2.60(2H,m),2.60-2.90(1H,m),3.20-3.35(2H,m),3.35-3.55(1H,m),3.55-3.70(2H,m),3.70-4.05(3H,m),4.90-5.34,5.34-5.60(2H,m),6.57(2H,s).

(表 7 続き)

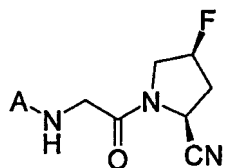
Ex (Salt)	Data
8 (fum)	NMR:0.98(6H,t),2.25-2.80(8H,m),3.00-3.20(2H,m),3.30-3.80(5H,m),3.80-4.30(1H,m),4.70-5.38(1H,m),5.38-5.65(1H,m),3.70-4.05(3H,m),4.90-5.34,5.34-5.60(2H,m),6.60(4H,s).
9 (fum)	NMR:1.35-1.55(6H,m),2.10-2.45(2H,m),2.60-2.75(1H,m),2.98-3.65(4H,m),3.80-3.95(1H,m),4.00-4.35(1H,m),4.70-4.95,5.15-5.40(3H,m),6.59(2H,s),7.15-7.45(5H,m).
10 (fum)	NMR:1.24-1.50(2H,m),1.70-2.04(2H,m),2.30-3.04(4H,m),3.40-4.15(7H,m),4.90-5.05,5.30-5.60(2H,m),6.58(2H,s),7.02(2H,d),7.55(2H,d).
11 (fum)	NMR:1.20-1.40(2H,m),1.70-2.00(2H,m),2.30-3.20(4H,m),3.40-4.10(5H,m),4.20-4.40(2H,m),4.90-5.60(2H,m),6.57(2H,s),6.95(1H,d),7.83(1H,m),8.45(1H,d).
13 (fum)	NMR:1.35-1.53(2H,m),1.55-1.75(2H,m),1.85-2.05(4H,m),2.30-2.60(2H,m),2.88-3.04(4H,m),3.35-4.00(4H,m),4.05-4.25(2H,m),4.90-5.04,5.28-5.60(2H,m).
14 (fum)	NMR:1.05-1.20(3H,s),1.45-1.80(4H,m),2.30-2.65(2H,m),2.85(3H,s),3.00-3.30(4H,m),3.35-3.85(3H,m),3.92-4.10(1H,m),4.97-5.02,5.30-5.62(2H,m),6.58(2H,s).
15 (fum)	NMR:1.25-1.60(2H,m),1.60-2.05(2H,m),2.20-2.90(5H,m),3.00-4.25(6H,m),4.70-5.00,5.20-5.60(2H,m),6.52(1H,s),7.70-8.00(2H,m),8.05-8.20(2H,m).
19 (fum)	NMR:1.04-1.35(2H,m),1.75-1.95(2H,m),2.30-2.60(2H,m),2.65-2.90(2H,m),3.01-3.10(1H,m),3.38-4.05(6H,m),4.96-5.35,5.36-5.56(2H,m),6.58(2H,s),7.97(1H,s).
21 (fum)	NMR:1.05-1.40(2H,m),1.86(2H,br),2.30-2.65(1H,m),2.77-2.81(2H,m),2.90-3.05(1H,m),3.47-4.16(11H,m),4.98-5.40,5.34-5.57(2H,m),6.58(2H,s).
28 (fum)	NMR:1.20-1.36(2H,m),1.72-1.90(2H,m),2.30-2.62(1H,m),2.70-2.82(3H,m),3.05-3.15(4H,m),3.50-4.00(9H,m),4.95-5.37(1H,m),5.40-5.60(1H,m),6.57(2H,s).
34 (fum)	NMR:1.05-1.20(3H,s),1.30-1.70(4H,m),2.30-2.65(2H,m),3.10-4.10(10H,m),4.92-5.05,5.32-5.62(2H,m),6.58(2H,s).
36 (fum)	NMR:1.08,1.11(3H,s),1.30-1.65(4H,m),2.30-2.70(2H,m),3.20-4.10(8H,m),4.90-5.05,5.33-5.60(2H,m),6.59(2H,s),7.96(1H,s).
41 (fum)	NMR:1.06,1.08(3H,s),1.38-1.56(4H,m),2.33-2.67(2H,m),3.17-4.03(8H,m),4.98-5.57(4H,m),6.60(2H,s).

以下、表 8 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No : 化合物番号。

(表 8)



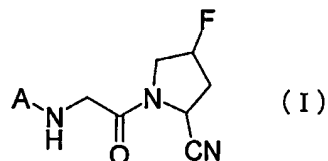
No	A	No	A
P1		P2	
P3		P4	
P5		P6	
P7		P8	
P9		P10	
P11		P12	
P13		P14	
P15		P16	
P17		P18	

(表 8 続き)

No	A	No	A
P19		P20	
P21		P22	
P23		P24	
P25		P26	
P27		P28	
P29		P30	
P31		P32	
P33		P34	
P35		P36	

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I) で示される 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

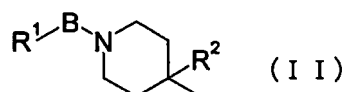


[式中の記号は以下の意味を示す。]

A: ピペリジン-4-イル、オキセタン-3-イル、ピロリジン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、ピラゾリジン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル、若しくはテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル。なお、これらの基はそれぞれ置換されていてもよい。

但し、プロパン-2-スルホニル、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル、フェニルメタンスルホニル、2-ナフタレン-1-イルエタンスルホニル、7,7-ジメチル-6-オキソノルボルナン-1-イルメタンスルホニル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-ニトロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-シアノフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、4-シアノ-3,5-ジフルオロフェニル、3-シアノ-5-フルオロフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、及びベンジルからなる群より選択される基で置換されているピペリジン-4-イル；プロパン-2-スルホニル、3-シアノピリジン-6-イル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、及び4-フルオロベンジルからなる群より選択される基で置換されているピロリジン-3-イル；及び、エトキシカルボニルで置換されている 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルを除く。]

2. A がそれぞれ置換されていてもよいピペリジン-4-イル、若しくは 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルである、請求の範囲 1 記載の化合物。
3. A が一般式 (I I) で示される基である、請求の範囲 2 記載の化合物。



[式中の記号は以下の意味を示す。

B: カルボニル、スルホニル、若しくは単結合。

R¹: それぞれ置換されていてもよい低級アルキル、アリール若しくは芳香族ヘテロ環。

R²: -OH 及び-O-低級アルキルからなる群より選択される 1 つの基で置換されていてもよい低級アルキル、又は-H。]

4. B がカルボニル若しくはスルホニルであり; R¹ が置換されていてもよい低級アルキルであり; R² がメチル、エチル若しくはヒドロキシメチルである、請求の範囲 3 記載の化合物。
5. R¹ が-OH 及びフルオロからなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよいメチル若しくはエチルであり、R² がメチルである、請求の範囲 4 記載の化合物。
6. 4-フルオロ-1-([1-(メタンズルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ)アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、
 4-フルオロ-1-([4-メチル-1-(メタンズルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ)アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、
 4-フルオロ-1-([(1-グリコイルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、

4-フルオロ-1-{[(1-グリコイル-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、

4-フルオロ-1-{[1-フルオロアセチル-4-メチルピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、

4-フルオロ-1-{[(1-ホルミルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、

4-フルオロ-1-{[(1-ホルミル-4-メチルピペリジン-4-イル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、若しくは、

4-フルオロ-1-({[1-(モルホリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]アミノ}アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル、又はその製薬学的に許容される塩である、請求の範囲 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物。

7. B がカルボニルである、請求の範囲 3 記載の化合物。
8. 請求の範囲 1 記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。
9. インスリン依存性糖尿病（1 型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2 型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、若しくは肥満の治療剤である、請求の範囲 8 記載の医薬組成物。
10. ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤である、請求の範囲 8 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D207/16, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 451/04,
A61K31/4025, 31/4155, 31/439, 31/454, 31/4545, 31/5377,
31/541, A61P3/10, 43/00, C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D207/16, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 451/04,
A61K31/4025, 31/4155, 31/439, 31/454, 31/4545, 31/5377,
31/541, C07D409/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/38541 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 May, 2002 (16.05.02), Full text & EP 1333025 A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 August, 2003 (20.08.03)

Date of mailing of the international search report
02 September, 2003 (02.09.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/16, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12,
451/04, A61K31/4025, 31/4155, 31/439, 31/454, 31/4545,
31/5377, 31/541, A61P3/10, 43/00, C07D409/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D207/16, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12,
451/04, A61K31/4025, 31/4155, 31/439, 31/454, 31/4545,
31/5377, 31/541, C07D409/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/38541 A (大正製薬株式会社) 2002. 0 5. 16, 文献全体 & EP 1333025 A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 08. 03

国際調査報告の発送日

02.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492